

19. T. Liu et al. Regulation of Cdx2 expression by promoter methylation, and effects of Cdx2 transfection on morphology and gene expression of human esophageal epithelial cells. *Carcinogenesis*, 2007; 28 (2): 488–496.
20. D. J. Morrow et al. Pathogenesis of Barrett's esophagus: Bile acids inhibit the Notch signaling pathway with induction of CDX2 gene expression in human esophageal cells. *Surgery*, 2009; 146(4): 714–722.
21. K. R. McQuaid, L. Laine, M. B. Fennerty, R. Souza, S. J. Spechler. Systematic review: the role of bile acids in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and related neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011; 34: 146–165.
22. K. Dvorak et al. Expression of Bile Acid Transporting Proteins in Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2009 February; 104 (2): 302–309.
23. Hashimoto N. Cholecystectomy and Duodenogastric Reflux: Reflux of Duodenal Content Induces Esophageal Carcinogenesis. *Clin Surg*. 2018; 3: 1867.
24. D. Sun et al. Bile acids but not acidic acids induce Barrett's esophagus. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8 (2): 1384–1392.
25. J. E. Richter. Duodenogastric Reflux-induced (Alkaline) Esophagitis. *Current Treatment Options in Gastroenterology*, 2004; 7: 53–58.
26. M. F. Dixon, P. M. Neville, N. P. Mapstone, P. Moayyedi, A.T.R Axon. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastric-oesophageal reflux? *Gut* 2001; 49: 359–363.
27. S. Kuran. Bile reflux index after therapeutic biliary procedures. *BMC Gastroenterology*, 2008; 8: 4.
28. E. Mercan, U. Duman, D. Tihan, E. Dilektasli, K.Senol. Cholecystectomy and duodenogastric reflux: interacting effects over the gastric mucosa. *Springer Plus*, 2016; 5: 1970.
29. Jacob Freedman, Weimin YE, Erik Naslund, and Jesper Lagergren. Association Between Cholecystectomy and Adenocarcinoma of the Esophagus. *Gastroenterology* 2001; 121. 548–553.
30. Успенский Ю.П., Иванов С.В., Вовк А.В. Эволюция подходов к лечению желчнокаменной болезни. *Дневник Казанской медицинской школы* 2018; 4(22): 109–116. [Uspenskiy Y. P., Ivanov S. V., Vovk A. V. The evolution of approaches to the gallstone disease treatment. *Diary of the Kazan Medical School* 2018; 4 (22). 109–116]
31. Kunsch S. et al. Impact of Pantoprazole on Duodeno-Gastro-Esophageal Reflux (DGER). *Z Gastroenterol* 2009; 47: 277–282.
32. G. H. Koek, D. Sifrim, T. Lerut, J. Janssens, J. Tack. Effect of the GABA_B agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut*, 2003; 52: 1397–1402.
33. E. Scarpellini, D. Ang, A. Pauwels, A. De Santis, Tim Vanuytsel, J. Tack. Management of refractory typical GERD symptoms. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2016; 13: 281–294.
34. S. Peng et al. In Barrett's esophagus patients and Barrett's cell lines, ursodeoxycholic acid increases antioxidant expression and prevents DNA damage by bile acids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2014; 307: 129–139.
35. B. Banerjee et al. Clinical Study of Ursodeoxycholic Acid in Barrett's Esophagus Patients. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2016; 9 (7): 528–533.
36. Мартынов А. И., Шептулин А. А., Маев И. В., Казюлин А. Н., Каратеев А. Е., Мелехов А. В., Пальгова Л. К., Райхельсон К. Л. Новые возможности цитопротекции в лечении и профилактике заболеваний желудка и кишечника (резюме Экспертного совета и обзор литературы). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020; 30 (2): 7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-7-14> [Martynov A. I., Sheptulin A. A., Mayev I. V., Kazyulin A. N., Karateev A. Y., Melekhov A. V., Pal'gova L. K., Raikhel'son K. L. New Prospects of Cytoprotection in the Treatment and Prevention of Gastric and Intestinal Diseases (Resolution of an Expert Council and Literature Review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020; 30 (2): 7–14. (In Russ.)]
37. Reimer C. et al. Concentrated Alginate as Add-On Therapy in Gastro-Esophageal Reflux Disease (GERD) Patients with Inadequate Response to Once Daily Proton Pump Inhibitor (PPI): A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Gastroenterology*, 2015; 148: 135–136.
38. Ю. П. Успенский, И. Г. Пахомова, Е. И. Ткаченко. Первый в России опыт использования «Гевискона» в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Русский медицинский журнал*. 2007; 15 (22): 1–4 [Yu. P. Uspenskiy, I. G. Pakhomova, E. I. Tkachenko. The first experience of using Gaviscon in Russia in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Russian Medical Journal*, 2007; 15 (22): 1–4].

Для цитирования: Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Гнутов А.А. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: современное состояние проблемы. *Медицинский алфавит*. 2020; (37): 11–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-37-11-16>.

For citation: Uspenskiy Yu. P., Fominykh Yu. A., Gnutov A. A. Duodenogastric esophageal reflux: current state of issue. *Medical alphabet*. 2020; (37): 11–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-37-11-16>.



DOI: 10.33667/2078-5631-2020-37-16-20



V. A. Akhmedov



O. V. Gaus

Микробиота кишечника и критические состояния

В. А. Ахмедов, д.м.н., проф., зав. кафедрой медицинский реабилитации ДПО
К. А. Кашева, студентка VI курса лечебного факультета
О. В. Гаус, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

Intestinal microbiota and critical conditions

V. A. Akhmedov, K. A. Kasheva, O. V. Gaus
 Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Резюме

Кардинальная трансформация микробиоты кишечника по составу, количеству и продуктам метаболизма негативно влияет на эффективность терапии пациентов с крайней степенью тяжести заболевания. Нарушение функций кишечной микробиоты является прогностическим параметром и одной из основных причин возникновения осложнений, присоединения инфекций и развития сепсиса. В настоящее время используются шкалы, оценивающие состояние и прогноз больных, однако микробиота не входит в этот перечень исследуемых показателей. В последние 10 лет стало возможным более подробно изучить и охарактеризовать микроорганизмы кишечника. В настоящем обзоре приведены анализ литературы о значении бактерий кишечника у пациентов с крайней степенью тяжести заболевания, сведения о возможных осложнениях и лечении нарушений, связанных с дисфункцией кишечной микробиоты.

Ключевые слова: микробиота, пациенты с крайней степенью тяжести заболеваний, критическое состояние, реанимация и интенсивная терапия, инфекционные осложнения.

Summary

The cardinal transformation of the intestinal microbiota in composition, quantity and metabolic products negatively affects the effectiveness of therapy in patients with extreme severity of the disease. Dysfunction of the intestinal microbiota is a prognostic parameter and one of the main causes of complications, infections and the development of sepsis. Currently, scales are used that assess the condition and prognosis of patients, but the microbiota is not included in this list of the studied parameters. In the last 10 years, it has become possible to study and characterize intestinal microorganisms in more detail. This review provides an analysis of the literature on the importance of intestinal bacteria in patients with extreme severity of the disease, information on possible complications and treatment of disorders associated with dysfunction of the intestinal microbiota.

Key words: microbiota, patients with extreme severity of diseases, critical condition, resuscitation and intensive care, infectious complications.

Введение

За последнее десятилетие микробиоте уделяется все большее внимание. Несмотря на то что микроорганизмы кишечника изучались многие десятилетия и в рамках инфекционных болезней, сейчас эта тема продолжает активно изучаться и носит междисциплинарный характер. Например, многочисленные исследования показали изменения в микробиоте кишечника при ожирении, сахарном диабете, заболеваниях печени, а также при онкозаболеваниях, нейродегенеративных заболеваниях и критических состояниях [1–4].

Микробиота кишечника человека рассматривается как потенциальный источник новой терапии. В международных базах данных с 2013 по 2020 год публикаций, посвященных микробиоте кишечника, насчитывается более 15 тысяч, что составляет четыре пятых от общего числа публикаций за последние 40 лет по этой теме. Однако более 65 % микроорганизмов не культивируются и не идентифицируются, или не в полной мере создается модель микробиоты кишечника на искусственных питательных средах. Именно поэтому трудно оценить вклад отдельных микроорганизмов кишечника в сложном сообществе и результат их сложного взаимодействия на уровне организма человека. Огромные успехи в таких отраслях медицинского знания, как геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика, способствовали появлению метода секвенирования генов *16S* РНК, позволяющего идентифицировать видовой состав микробной популяции кишечника и определять маркеры резистентности бактерий к антибиотикам [5]. Однако использование данного метода идентификации бактерий кишечника в широкой клинической практике лимитировано прежде всего техническими сложностями во взятии биоматериала и дорогой стоимостью.

Микробиом человека – континуум более тысячи бактерий, вирусов, грибов и прочих микроорганизмов, заселяющих кожный покров, полость рта, легкие, половые органы и желудочно-кишечный тракт

(ЖКТ) [6]. Микробиом является сложным, метаболически активным и уникальным для каждого человека, подобно отпечатку пальца [7]. *Bacteroidetes*, *Firmicutes* – это основные типы бактерий, характерные для микробиоты человека [8], а также *Actinobacteria* и *Proteobacteria*, но, кроме них, в микробиоте присутствуют и уникальные гены бактерий [9, 10]. *Bacteroidetes* и *Firmicutes* участвуют в энергетическом и липидном обменах, в метаболизме желчных кислот [10]. «Полезными» микроорганизмами классически считаются бифидобактерии, лактобактерии, руминококки, бактероиды, а к числу «вредных» или условно патогенных – клостридии, бациллы, пиогенный стрептококк и золотистый стафилококк. В нормальных условиях эквilibrium кишечной микробиоты достигается за счет симбиоза микроорганизмов между собой и с клетками человека [11]. Кроме этого, продукты метаболизма микробиоты, такие как короткоцепочечные жирные кислоты, обеспечивают иммунный гомеостаз кишечника, участвуют в продукции цитокинов, увеличении числа регуляторных Т-клеток [12].

Микробиота кишечника при критических состояниях

В отделениях реанимации против внутрибольничной инфекции традиционно применяются мощнейшие антисептические и антибактериальные средства. Однако достичь успеха без понимания биомеханизмов нарушения микробиоты у пациентов отделений реанимации невозможно.

Гипоксия, гиперкапния, применение ингибиторов протонной помпы и вазоактивных препаратов, седация, обезболивание, парентеральное и энтеральное питание и антибиотикотерапия нарушают моторику ЖКТ и обуславливают изменения качественного и количественного составов микробиоты кишечника у пациентов с крайней степенью тяжести заболевания, находящихся в отделениях реанимации и палатах интенсивной терапии [13]. В норме микро- и макроорганизмы находятся в симбиотических отношениях,

однако при состоянии крайней степени тяжести симбиоз нарушается, и микробы выживают за счет организма хозяина, нанося ему вред [11]. Было выявлено, что у таких пациентов изменение микробного пейзажа проксимального отдела кишечника является предвестником внутрибольничной инфекции, однако заболеваемость и летальность в данном случае можно предотвратить терапевтическим воздействием на кишечник [13].

В критической ситуации сначала наблюдается дисбиоз бифидо- и лактобактерий, после – избыточный бактериальный рост энтеробактерий и стафилококков в тонкой кишке, нарушается кишечный барьер и наблюдается интоксикационный синдром, регистрируется бактериемия. Резистентные к антибиотикотерапии и факторам защиты микроорганизмы образуют гнойно-воспалительные очаги, вызывая септикопиемию [11].

В настоящее время существует небольшое число работ, описывающих изменения кишечной микробиоты у пациентов, находящихся в критическом состоянии [14]. В одной из них описывается, что микробиота кишечника у 14 пациентов отделения реанимации отличалась низким уровнем биоразнообразия и высокой резистентностью к антибактериальным препаратам. Основную долю микроорганизмов у этих лиц составили энтерококки, представители так называемой патобиоты [15]. По результатам данного исследования был сделан вывод об имеющейся прямой корреляционной связи между вышеописанными изменениями состава кишечной микробиоты и выраженностью полиорганной недостаточности, продолжительностью лечения и летальностью пациентов.

В исследовании I. Sekirov *et al.* изучалось соотношение содержания в кишечнике *Bacteroidetes* и *Firmicutes* у 12 пациентов, находящихся в критическом состоянии. Показано, что у всех умерших наблюдается стойкое увеличение бактерий рода *Bacteroidetes* [16]. На наш взгляд, исследование имеет ряд недостатков, таких как малая выборка, анализ всего лишь двух родов бактерий.

В другом исследовании микробиоты кишечника, кожного покрова и полости рта 100 пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии в динамике (при поступлении и выписке) установлено, что крайне тяжелое состояние пациентов ассоциировано с развитием дисбиоза кишечника в кратчайшие сроки, что сопровождается повышением риска полиорганной недостаточности, внутрибольничных инфекций и сепсиса [17].

При критическом состоянии наблюдаются изменения не только состава, но и метаболизма микробиоты, что способно нарушить гомеостаз и привести даже к смерти макроорганизма. Короткоцепочечные жирные кислоты, прежде всего уксусная, пропионовая, масляная, и их соли – ацетат, пропионат, бутират участвуют в регенерации эпителия кишечника, усиливают кровоснабжение кишечной стенки, стимулируют перистальтику кишечника. Бутирату также присущи противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты [17]. У пациентов с синдромом системного воспалительного ответа наблюдается снижение количества всех этих жирных кислот в исследуемых образцах кала [18]. Поскольку короткоцепочечные жирные кислоты являются продуктами ферментативного расщепления углеводов в толстой кишке бактериями родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, у пациентов в критическом состоянии также наблюдается снижение популяции указанных бактерий.

Доказано, что ароматические кислоты, являясь продуктами метаболизма микробиоты, участвуют в патогенезе бактериального инфицирования, нарушают деятельность митохондрий [17] и подавляют фагоцитоз [19]. Такие нарушения сходны с теми, которые обнаружили у пациентов с сепсисом, поэтому увеличение данных метаболитов связывают с митохондриальной дисфункцией при сепсисе [20]. Также уровни ароматических метаболитов коррелируют со степенью тяжести бактериального воспаления: они повышаются у больных с очаговым гнойно-воспалительным процессом и максимальны при сепсисе [21].

Кроме этого, американские исследователи выявили в сыворотке крови метаболиты, такие как фенилкарбоновые кислоты, которые являются предикторами летального исхода пациентов, находящихся в критическом состоянии [22].

Взаимосвязь микробиоты кишечника с другими органами и системами

При травматическом повреждении головного мозга в ходе эксперимента была выявлена его взаимосвязь с микрофлорой кишечника, так как травма привела к дисбиозу, нарушению кишечной моторики и его защитной функции. Микробиота кишечника регулирует иммунный гомеостаз, действуя на нейровоспалительный процесс после повреждения [23].

Установлено, что микробиота кишечника влияет на развитие микроглиоцитов, астроцитов, на передачу нервных сигналов, поддерживает целостность гематоэнцефалического барьера [24]. В ответ на повреждение головного мозга микробиота кишечника способна активировать периферические иммунные клетки [25, 26]. И наоборот – биохимические процессы, протекающие в центральной нервной системе, способны изменять кишечную микробиоту, что подтверждает существование двунаправленной связи по оси «мозг – кишка» [5, 27].

При критических состояниях метаболизм организма претерпевает значительные изменения, запускается патогенез нарушений функций головного мозга при бактериальном инфицировании, возникает сепсис-ассоциированная энцефалопатия, являющаяся причиной высокой летальности или у выживших – причиной когнитивных расстройств [28, 29]. У пациентов с сепсисом и выраженной энцефалопатией в крови наблюдается избыточное количество ароматических аминокислот в сравнении с разветвленно-цепочечными аминокислотами [30], а из-за нарушения метаболизма ароматических аминокислот в крови многократно возрастают такие метаболиты, как фенилкарбоновые кислоты [31].

Перекрестная взаимосвязь кишечника и легких играет важную роль в развитии инфекционных осложне-

ний, например пневмонии [32, 33]. В экспериментальном исследовании на модели травматического и геморрагического шока у крыс при переносе продуктов метаболизма кишечника в лимфатический проток наблюдалось повреждение легких у исследуемых животных [33]. Кишечные микробы были выявлены в составе микробного пейзажа легких у больных респираторным дистресс-синдромом взрослых и у мышей с экспериментально индуцированным сепсисом, что говорит об общности механизмов патогенеза данных заболеваний [34]. Уменьшение биоразнообразия при антибиотикотерапии уменьшает количество летучих жирных кислот и других продуктов метаболизма бактерий, снижая иммунитет и увеличивая восприимчивость к вторичным инфекциям, например к пневмониям [35].

Взаимосвязь кишечника и сердца доказывается увеличением риска развития ишемической болезни сердца у лиц, имеющих воспалительные заболевания кишечника. Кроме этого, при нарушении кишечного барьера и бактериемии увеличивается риск развития атеросклероза и хронической сердечной недостаточности [36]. В то же время наблюдается и обратная связь: при хронической сердечной недостаточности усугубляются нарушения кишечного барьера и увеличивается бактериальная транслокация. Ожирение и метаболический синдром, являясь факторами сердечно-сосудистых заболеваний, сопряжены с относительным преобладанием фермикутов над бактероидами в составе микрофлоры кишечника [37]. А такие метаболиты, как гидроксифенилмолочная кислота, вызывают дисфункцию миокарда и способны влиять на тяжесть течения инфаркта миокарда [38].

Антибиотикотерапия и ее влияние на микробиоту кишечника

Антибиотикотерапия широко применима в современной клинической практике. Во всем мире более 65 % пациентов, находящихся на интенсивной терапии, получают антибиотики, что описывается в исследовании ЕРIS II [39]. Согласно клиническим данным, в 30% случаев это неоправданно

и даже, наоборот, увеличивает заболеваемость, присоединение вторичной инфекции и смертность от антибиотикорезистентных госпитальных штаммов, например *Clostridium difficile* [40].

Антибиотики широкого спектра действия негативно воздействуют на бактерии кишечника. Однако польза и риск данного воздействия, особенно у больных в критическом состоянии, по-прежнему остаются малоизученным аспектом.

Ципрофлоксацин приводит к значимому снижению биоразнообразия кишечника [41]. Пероральное использование ванкомицина трансформирует микробиоту кишечника, наблюдается потеря вплоть до 90% таксономических единиц микробов. Разовая доза клиндамицина вызывает у мыши глубокие изменения в составе микрофлоры кишечника и приводит к развитию инфекции, ассоциированной с *Clostridium difficile* [42]. Разрушение микрофлоры кишечника антибиотиками значительно влияет на физиологию человека. Считается, что антибиотики, чаще всего используемые в реанимации и интенсивной терапии, способны повредить митохондрии, вызвать органный дисфункцию, дисбиоз, а также нарушить энергетический обмен [43].

В результате антибиотикотерапии в первую очередь и более значительно изменяется микробиота полости рта, тогда как на состав микробиоты кишечника у пациентов в критическом состоянии влияет не только сам факт применения антибиотиков, но также воздействие других внешних и внутренних факторов [44].

Изменения состава микробиоты кишечника у людей, находящихся в удовлетворительном состоянии и принимающих ванкомицин, характеризуются исчезновением бифидобактерий и розебурий, и наличием резистентных к препарату стрептококков и лактобактерий, однако это не вызывает системного иммунного ответа [43]. Принимая во внимание позитивные и негативные эффекты антибиотикотерапии, в настоящее время остается открытым вопрос о применении антибиотиков и ведется альтернативный поиск терапии, в частности для пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии.

Терапия, направленная на восстановление нормальной микробиоты кишечника

В настоящее время для восстановления микробиоты кишечника применяются пробиотики, пребиотики, трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) и селективные антибиотики (селективная деконтаминация). Но до сих пор ведутся поиски наиболее эффективных методов решения данной проблемы.

Пробиотики, содержащие лактобактерии, показали эффективность в отношении снижения частоты развития сепсиса у более 4,5 тысячи новорожденных детей в Индии [45]. Несмотря на это, клиническими рекомендациями использование пробиотиков не предусмотрено. Также нет данных о начале, сроках лечения и дозировках.

Масштабное исследование по применению пробиотиков в сочетании с пребиотиками для восстановления кишечной микробиоты у пациентов с крайней степенью тяжести заболевания доказало эффективность применяемых препаратов. Наблюдалось снижение частоты инфекционных осложнений, сокращение антибиотикотерапии, уменьшение смертности и сроков пребывания в стационаре [46].

Но весомым нежелательным эффектом является развитие инфекционных осложнений и полиорганной недостаточности у лиц, находящихся в критическом состоянии, поскольку их кишечный барьер несостоятелен, поступающие в организм лактобактерии будут проникать в системный кровоток, вызывая бактериемию, и усугублять состояние пациентов [47]. Именно это было доказано в эксперименте на мышах с индуцированным сепсисом, а также у тяжелобольных пациентов с острым панкреатитом [14]. Таким образом, живые биокультуры опасны для пациентов с крайней степенью тяжести заболевания. На наш взгляд, использование пробиотиков способно усилить нарушения метаболизма и ухудшить состояние пациентов вследствие гиперпродукции фенолкарбоновых кислот, являющихся продуктами жизнедеятельности и лакто- и бифидобактерий [11]. Авторы полагают, что пробиотическая терапия допустима при соблюдении некоторых условий, например необходима скорая начало терапии про-

биотиками, ограничение ферментируемых углеводов и предотвращение избыточного размножения собственной микробиоты пациента [18].

Альтернативный метод терапии – это ТФМ, преимущество которого заключается в увеличении биоразнообразия микроорганизмов, в наличии биологически активных метаболитов, за счет чего возможно достижение более длительного эффекта в восстановлении микробиоты кишечника [48]. Таким способом успешно лечили более чем у 100 больных тяжелую инфекцию, вызванную *Clostridium difficile* [49]. Применение данной методики у критических больных описывается лишь в нескольких публикациях. В связи с этим, а также с отсутствием критериев оценки эффективности терапии, недостаточными знаниями, использование этого метода в реанимации ограничивается. Применение ТФМ у критических больных в настоящее время мало изучено и сравнивается с гемотрансфузиями до открытия групп крови АВ0 [7].

Селективная деконтаминация ЖКТ – это целенаправленная терапия колонизации кишечника патогенами. Происходит избирательное воздействие на потенциальные патогены и факультативно-аэробные бактерии, аэробные микробы не подавляются. Оральный прием антибиотиков тем самым создает условия для восстановления нормальной микрофлоры кишечника даже у пациентов с крайне тяжелой степенью заболевания. Данный метод содействует устранению внутрибольничной инфекции в реанимации, а также уменьшает количество летальных исходов от инфекционных осложнений [49]. Однако, несмотря на данные об отсутствии роста резистентности бактерий в результате селективной деконтаминации, широкое применение данного метода все равно ограничивается из-за беспокойства увеличения устойчивости внутрибольничных штаммов к антибактериальным препаратам [30].

Заключение

Нарушение качественного и количественного составов кишечной микробиоты предрасполагает высокую восприимчивость к внутрибольничным штаммам патогенных микроорганизмов к инфекционным

осложнениям, ассоциируется с более длительной продолжительностью лечения, плохим прогнозом и высокой летальностью пациентов с крайней степенью тяжести заболевания.

Перестройка внутренней среды человека, а также интенсивная терапия резко изменяют биоразнообразие и метаболиты кишечной микробиоты, что максимально выражено при крайне тяжелых состояниях пациентов. Продукты жизнедеятельности при дисфункции микробиоты избыточны, негативно влияют на органы и системы человека. Это способно критически нарушать гомеостаз и приводить к летальным исходам.

Состав микробиоты кишечника – это диагностический и прогностический маркер, основа для развития эффективной терапии будущего для пациентов, имеющих в анамнезе сахарный диабет, метаболический синдром, воспалительные заболевания кишечника, ожирение, онкозаболевания, и для лиц в критическом состоянии.

Так, на наш взгляд, перспективным направлением терапии является лечение такого инфекционного осложнения, как сепсис. Важно учитывать роль кишечной микробиоты и в соответствии с этим назначать щадящий режим антибактериальной терапии у критических больных. Оценка показателей постоянства внутренней среды и метаболитов микробиоты кишечника поможет дать адекватный прогноз пациентам с крайне тяжелой степенью заболевания. Кроме этого, комплексная оценка не только состава, но и абсолютного количества, качества микроорганизмов, а также продуктов метаболизма микрофлоры кишечника позволит эффективно вести критических пациентов.

Список литературы

1. Jandhyala S. M., Talukdar R., Subramanyam C., Vuyuru H., Sasikala M., Reddy D. N. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015. Vol. 21, No. 29. P. 8787–8803.
2. Ивашкин В. Т., Ивашкин К. В. Микробиом человека в приложении к клинической практике. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017. Т. 27, № 6. С. 4–13.
3. Гаус О. В., Ливзан М. А. Синдром раздраженного кишечника: что мы знаем о симптомах сегодня? *Consilium Medicum.* 2019. Т. 21, № 8. С. 42–49.
4. Ахмедов В. А., Гаус О. В. Роль кишечной микробиоты в формировании неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив.* 2019. Т. 91, № 2. С. 143–148.

5. Brenner T., Decker S. O., Grumaz S., Stevens P., Bruckner T., Schmoch T. et al. TIF One† Critical Care Trials Group. Next-generation sequencing diagnostics of bacteremia in sepsis (Next GeneSiS-Trial): study protocol of a prospective, observational, non-interventional, multicenter, clinical trial. *Medicine (Baltimore).* 2018. Vol. 97, No. 6. e9868.
6. Buffie C. G., Jarchum I., Equindia M., Lipuma L., Goubeau A., Viale A. et al. Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to *Clostridium difficile*-induced colitis. *Infect. Immun.* 2012. Vol. 80, No. 1. P. 62–73.
7. Chaudhry N., Duggal A. K. Sepsis associated encephalopathy. *Adv. Med.* 2014. Vol. 2014. 762320 p.
8. Lepage P., Leclerc M. C., Joossens M., Mondot S., Blotière H. M., Raes J. et al. A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut.* 2013. Vol. 62, No. 1. P. 146–158.
9. Manzanares W., Lemieux M., Langlois P. L., Wischmeyer P. E. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care.* 2016. No. 19. 262 p.
10. McClave S. A., Patel J., Bhutani N. Should fecal microbial transplantation be used in the ICU? *Curr. Opin. Crit. Care.* 2018. Vol. 24, No. 2. P. 105–111.
11. Panigrahi P., Chandol D. S., Hansen N. I., Sharma N., Kandefer S., Parida S. et al. Neonatal sepsis in rural India: timing, microbiology and antibiotic resistance in a population-based prospective study in the community setting. *J. Perinatol.* 2017. Vol. 37, No. 8. P. 911–921.
12. Ojima M., Motoooka D., Shimizu K., Gotoh K., Shintani A., Yoshiya K. et al. Metagenomic analysis reveals dynamic changes of whole gut microbiota in the acute phase of intensive care unit patients. *Dig. Dis. Sci.* 2016. Vol. 61, No. 6. P. 1628–1634.
13. Price R., MacLennan G., Glen J., SuDDICU Collaboration. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2014. No. 348. g2197.
14. Rogers A. J., McGeachie M., Baron R. M., Gazourian L., Hasepel J. A., Nakahira K. et al. Metabolic derangements are associated with mortality in critically ill adult patients. *PLoS One.* 2014. Vol. 9, No. 1. e87538.
15. Schmidt K., Mwaigwisya S., Crossman L. C., Doumith M., Munroe D., Pires C. et al. Identification of bacterial pathogens and antimicrobial resistance directly from clinical urines by nanopore-based metagenomic sequencing. *J. Antimicrob. Chemother.* 2017. Vol. 72, No. 1. P. 104–114.
16. Sekirov I., Russell S. L., Antunes L. C., Finlay B. B. Gut microbiota in health and disease. *Physiol. Rev.* 2010. Vol. 90, No. 3. P. 859–904.
17. Singh V., Roth S., Llovera G., Sadler R., Garzetti D., Stecher B. et al. Microbiota dysbiosis controls the neuroinflammatory response after stroke. *J. Neurosci.* 2016. Vol. 36, No. 28. P. 7428–7440.
18. Rogler G., Rosano G. The heart and the gut. *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35, № 7. P. 426–430.
19. Thorburn A. N., Macia L., Mackay C. R. Diet, metabolites, and western lifestyle inflammatory diseases. *Immunity.* 2014; 40 (6): 833–842. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.05.014. PMID: 24950203.
20. Turnbaugh P. J., Hamady M., Yatsunenko T., Cantarel B. L., Duncan A., Ley R. E. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009. Vol. 457, No. 7228. P. 480–484.
21. van Nood E., Speelman P., Nieuwdorp M., Keller J. Fecal microbiota transplantation: facts and controversies. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2014. Vol. 30, No. 1. P. 34–39.
22. Vincent J. L., Rello J., Marshall J., Silva E., Anzueto A., Martin C. D. et al. EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009. Vol. 302, No. 21. P. 2323–2329.
23. Wischmeyer P. E., McDonald D., Knight R. Role of the microbiome, probiotics, and "dysbiosis therapy" in critical illness. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2016. Vol. 22, No. 4. P. 347–353.
24. Zaborin A., Smith D., Garfield K., Quensen J., Shakhsher B., Kade M. et al. Membership and behavior of ultra-low-diversity pathogen communities present in the gut of humans during prolonged critical illness. *MBio.* 2014. Vol. 5, No. 5. e01361–14.
25. Bongaerts G. P., Severijnen R. S. A reassessment for probiotic therapy. *Nat. Biotechnol.* 2016. Vol. 34, No. 1. P. 55–63.
26. Braniste V., Asmakh M., Kowal C., Anuar F., Abbaspour A., Tóth M. et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci. Transl. Med.* 2014. Vol. 263, No. 6. 158 p.
27. Bravo J. A., Forsythe P., Chew M. V., Escaravage E., Savignac H. M., Dinan T. G. et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. Vol. 108, No. 38. P. 16050–16055.
28. Buelow E., Bello González T. D. J., Fuentes S., de Steenhuijsen Pijfers W. A. A., Lahti L., Bayjanov J. R. et al. Comparative gut microbiota and resistome profiling of intensive care patients receiving selective digestive tract decontamination and healthy subjects. *Microbiome.* 2017. Vol. 5, No. 1. 88 p.
29. Cho I., Blaser M. J. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Natl. Rev. Genet.* 2012. Vol. 13, No. 4. P. 260–270.
30. Белобородова Н. В., Острова И. В. Сепсис-ассоциированная энцефалопатия [обзор]. *Общая реаниматология.* 2017. Т. 13, No. 5. С. 121–139.
31. Dethlefsen L., Relman D. A. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. Vol. 108, Suppl 1. P. 4554–4561.
32. Dickson R. P. The microbiome and critical illness. *Lancet Respir. Med.* 2016. Vol. 4, No. 1. P. 59–72.
33. Dickson R. P., Singer B. H., Newstead M. W., Falkowski N. R., Erb-Downward J. R., Standiford T. J. et al. Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome. *Nat. Microbiol.* 2016. Vol. 10, No. 1. 16113 p.
34. Fedotcheva N. I., Chernevskaya E. A., Beloborodova N. V. The role of bacterial phenolic metabolites in mitochondrial dysfunction. *Crit. Care.* 2016. Vol. 20, Suppl 1. P. 4.
35. Foster J. A., McVey Neufeld K. A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013. Vol. 36, No. 5. P. 305–312.
36. Franzosa E. A., Huang K., Meadow J. F., Gevers D., Lemon K. P., Bohannon B. J. et al. Identifying personal microbiomes using metagenomic codes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015. Vol. 112, No. 22. E2930–E2938.
37. Lam V., Su J., Hsu A., Gross G. J., Salzman N. H., Baker J. E. Intestinal microbial metabolites are linked to severity of myocardial infarction in rats. *PLoS One.* 2016. Vol. 11, No. 8. e0160840.
38. Fung T. C., Olson C. A., Hsiao E. Y. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat. Neurosci.* 2017. Vol. 20, No. 2. P. 145–155.
39. Haak B. W., Levi M., Wiersinga W. J. Microbiota-targeted therapies on the intensive care unit. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2017. Vol. 23, No. 2. P. 167–174.
40. Han S., Shannahan S., Pellish R. Fecal microbiota transplant: treatment options for *Clostridium difficile* infection in the intensive care unit. *J. Intensive Care Med.* 2015. Vol. 31, No. 9. P. 577–586.
41. Jacobs M. C., Haak B. W., Hugenholtz F., Wiersinga W. J. Gut microbiota and host defense in critical illness. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2017. Vol. 23, No. 4. P. 257–263.
42. Kau A. L., Ahern P. P., Griffin N. W., Goodman A. L., Gordon J. I. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature.* 2011. Vol. 474. P. 327–336.
43. Klingensmith N. J., Coopersmith C. M. The gut as the motor of multiple organ dysfunction in critical illness. *Crit. Care Clin.* 2016. Vol. 32, No. 2. P. 203–212.
44. Kelly D., Mulder I. E. Microbiome and immunological interactions. *Nutr. Rev.* 2012. Vol. 70, Suppl 1. P. S18–S30.
45. Lankelma J. M., Cranendonk D. R., Belzer C., de Vos A. F., de Vos W. M., van der Poll T. et al. Antibiotic-induced gut microbiota disruption during human endotoxemia: a randomised controlled study. *Gut.* 2017. Vol. 66, No. 9. P. 1623–1630.
46. Manzanares W., Langlois P. L., Wischmeyer P. E. Restoring the microbiome in critically ill patients: are probiotics our true friends when we are seriously ill? *J. Parenter. Enteral Nutr.* 2017. Vol. 41, No. 4. P. 530–533.
47. McDonald D., Ackermann G., Khalilova L., Baird C., Heyland D., Kozar R. et al. Extreme dysbiosis of the microbiome in critical illness. *mSphere.* 2016. Vol. 1, No. 4. e00199–16.
48. Schijjt T. J., Lankelma J. M., Scicluna B. P., de Sousa e Melo F., Roelofs J. J., de Boer J. D. et al. The gut microbiota plays a protective role in the host defense against pneumococcal pneumonia. *Gut.* 2016. Vol. 65, No. 4. P. 575–583.
49. Белобородова Н. В. Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях. *Общая реаниматология.* 2012. Т. 8, No. 4. С. 42–54.

